

**Über die Wirkung von Hemmstoffen der
Carboanhydratase auf Kurzschlussstrom und
Säurebildung der in vitro-Magenschleimhaut**

Peter Lindenstruth

1965

Aus dem Institut für vegetative Physiologie Frankfurt am Main

(Direktor : Prof. Dr. med. E. Heinz)

ÜBER DIE WIRKUNG VON HEMMSTOFFEN DER CARBOANHYDRATASE
AUF KURZSCHLUSSTROM UND SÄUREBILDUNG DER IN
VITRO-MAGENSCHLEIMHAUT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Peter Lindenstruth
aus Groß-Gerau
Frankfurt/M. 1966

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung des US Grant NSF-G-22107 der
National Science Foundation und AM 0627-01 des US Public Health
Service durchgeführt.

Dekan : Professor Dr. W. Rotter
Referent : Professor Dr. E. Heinz
Korreferent : Professor Dr. K. Greven
Mündliche Prüfung : 18. Dezember 1965



EINFÜHRUNG

1824 entdeckte PROUT im Magen freie Salzsäure. Ungefähr zehn Jahre später leitete DONNÉ als erster am Magen ein elektrisches Potential ab. Spätere Untersuchungen ergaben, daß die Magenschleimhaut Sitz einer elektromotorischen Kraft ist. Seither hat man versucht, den Ursprung dieser EMK und ihre mögliche Beziehung zu der Salzsäuresekretion der Magenschleimhaut aufzuklären.

Die elektromotorische Kraft der Magenschleimhaut ist nicht gleich der von den Oberflächen der Schleimhaut ableitbaren Potentialdifferenz. Die Letztgenannte hängt, außer von der EMK selbst, von verschiedenen Parametern der Membran ab, z.B. von der Permeabilität derselben für Ionen und von dem inneren Widerstand der EMK, wie am nachfolgenden Ersatzschaubild (Abb. 1) dargestellt ist. EMK stellt die gesamte elektromotorische Kraft der Magenschleimhaut, R_i den dazu gehörigen inneren Widerstand dar; R_p ist der sogenannte Parallelwiderstand, welcher der (passiven) Durchlässigkeit der Schleimhaut für Ionen reziprok ist. B bedeutet Blutseite, S Sekretionsseite.

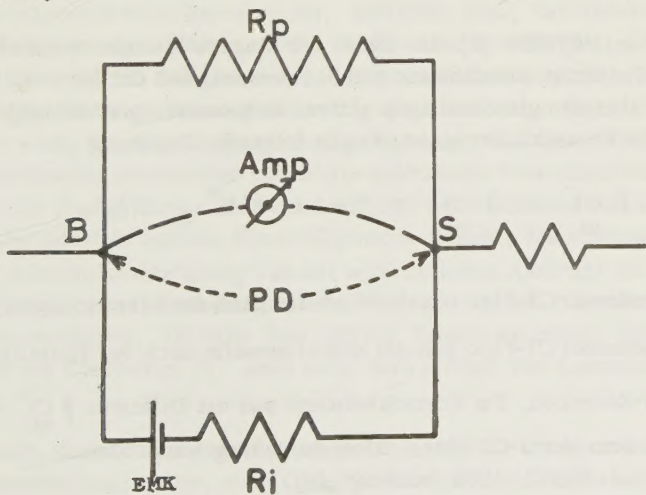


Abb. 1

Wie Abb. 1 zeigt, kann die EMK aus der gemessenen Potentialdifferenz nicht ermittelt werden, solange R_i unbekannt ist. Statt dessen erlaubt die Kurzschlußmethode, bei der eine äußere Stromquelle die Potentialdifferenz zwischen den beiden Seiten der biologischen Membran auf null hält, die Messung der erzeugten Stromstärke, da dabei der Nebenschluß R_p ausgeschaltet wird. Der Kurzschlußstrom entspricht etwa dem durch die EMK erzeugten Strom, der unter normalen Umständen durch den Parallelwiderstand abgeleitet wird (1). Sofern bioelektrische Potentiale durch Ionen Transporte erzeugt werden, erlaubt die Kurzschlußmethode die elektrischen Erscheinungen mit den zugrunde liegenden chemischen Vorgängen stöchiometrisch zu verknüpfen.

Die Sekretion der Salzsäure wird heute als das Ergebnis zweier Transporte, nämlich von H-Ionen und (äquivalenten Mengen) Chlor-Ionen, aufgefaßt. Die starke, mehr als millionenfache Anreicherung der H-Ionen während der Sekretion läßt auf einen aktiven Transport dieser Ionenart schließen. Dagegen sah man lange Zeit die Bewegung der Chlor-Ionen als passive Begleiterscheinung dieses H-Ionentransportes an. Es war daher naheliegend, die EMK auf den Transport der H-Ionen zurückzuführen. Erst 1950 hat REHM darauf hingewiesen, daß die an der Magenschleimhaut ableitbare Potentialdifferenz (Sekretionsseite negativ gegenüber der Blutseite) umgekehrt orientiert sein mußte, wenn die Cl-Ionen passiv durch die Magenschleimhaut diffundierten (2).

1955 konnte HOGBEN (3) die EMK der Magenschleimhaut auf einen aktiven Cl-Transport zurückführen und nachweisen, daß der Netto-Cl-Flux, soweit er über den gleichzeitigen aktiven H-Ionentransport hinausgeht, gleich dem Kurzschlußstrom ist. Es gilt folgende Gleichung :

$$\phi_{ns} \text{ Cl}^- - \phi_{ns} \text{ Cl}^- = K_{ss} + \sigma \text{ H}^+ \quad (1)$$

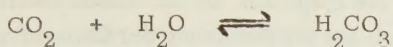
$\phi_{ns} \text{ Cl}^-$ bedeutet Cl-Flux von der Blutseite nach der Sekretionsseite,

$\phi_{ns} \text{ Cl}^-$ bedeutet Cl-Flux von der Sekretionsseite nach der Blutseite,

$\sigma \text{ H}^+$ H-Sekretion, K_{ss} Kurzschlußstrom und die Differenz $\phi_{ns} \text{ Cl}^- - \phi_{ns} \text{ Cl}^-$ entspricht dem Netto-Cl-Flux. Diese Beziehung wurde von DURBIN und HEINZ 1958 bestätigt (4).

1939 entdeckte DAVENPORT in den Belegzellen des Säugetiermagens

Carboanhydratase , ein Ferment, das die Reaktion



katalysiert (5). Die mutmaßliche Bedeutung dieses Enzyms für die Salzsäuresekretion hat viele Spekulationen veranlaßt, ist jedoch letztlich auch heute noch ungeklärt.

Schon bald nach DAVENPORTs Entdeckung versuchte man die Carboanhydratas mit Rhodanid und Sulfonamiden, den damals bekannten Carboanhydrataseinhibitoren, zu hemmen und dadurch Aufschluß über ihre mögliche Funktion zu erhalten. DAVENPORT wies nach, daß 10-20 mM Rhodanid spezifisch die Säuresekretion hemmt (6). Rhodanid hemmt die Säuresekretion, ohne gleichzeitig das Chloridtransportsystem und die damit verbundenen elektrischen Erscheinungen zu beeinflussen. Es stellte sich aber bald heraus, daß dieser Effekt ohne gleichzeitige Hemmung der Carboanhydratase zustande kommt (7). In vitro erniedrigten Suldonamide in hohen Konzentrationen die Säuresekretion nur wenig, obwohl die Carboanhydratase zu 99% gehemmt war (8, 9). Die CAH-Hypothesen wurden einstweilen fallen gelassen. Die Carboanhydratase gewann neues Interesse, als man im Acetazolamid (Diamox), einem Sulfonamid, einen wesentlich stärkeren Carboanhydratasehemmstoff fand. JANOWITZ, COLCHER und HOLLANDER zeigten als erste, daß Acetazolamid sowohl in vivo als auch in vitro die Säuresekretion hemmt (10). HOGBEN fand, daß außerdem der Kurzschlußstrom sogar stärker als die H-Sekretion erniedrigt wird (11). DURBIN und HEINZ zeigten dann, daß Acetazolamid den Kurzschlußstrom völlig beseitigt, wenn gleichzeitig die H-Sekretion durch Histamin angeregt wird. Sie zeigten damit zum ersten Mal, daß eine H-Sekretion ohne gleichzeitig vorhandene ableitbare elektrische Potentialdifferenz möglich ist. Sie fanden ferner, daß Rhodanid mit der Säuresekretion auch den Acetazolamideffekt auf den Kurzschlußstrom aufhebt. Sie schlossen daraus, daß die Acetazolamidwirkung von der sekretorischen Aktivität der Schleimhaut abhängt, zumal Acetazolamid den Kurzschlußstrom ruhender Mögen nur wenig verändert. DURBIN und HEINZ fanden weiterhin, daß für die Cl-Fluxe die Gleichung (1) auch unter dem Einfluß von Acetazolamid gilt (4).

Der Befund, daß Acetazolamid in erster Linie den Cl-Transport und nicht die Säuresekretion hemmt, scheint der herkömmlichen Anschauung über die Funktion der Carboanhydratase bei der Salzsäuresekretion zu widerspre-

chen. Es tauchte daher die Frage auf, ob der Acetazolamideffekt auf den Kurzschlußstrom wirklich auf der Hemmung der Carboanhydratase beruht. Zur Beeinflussung des Kurzschlußstromes werden nämlich wesentlich höhere Konzentrationen (1-10 mM) benötigt als zur Beeinflussung der Carboanhydratase. Es besteht daher die Möglichkeit, daß die Hemmung des Kurzschlußstromes auf einem Nebeneffekt der Sulfonamide beruht, der von der Carboanhydratase unabhängig ist. Es ergeben sich zwei Möglichkeiten (Abb. 2) :

1. Acetazolamid könnte den Kurzschlußstrom indirekt, d. h. über eine Hemmung der Carboanhydratase beeinflussen (2a),
2. Acetazolamid könnte - wie Rhodanid unabhängig von der Carboanhydratase - direkt auf den Kurzschlußstrom wirken (2b).

Zur Klärung dieser Fragen wurden andere Carboanhydratasehemmstoffe unterschiedlicher chemischer Konstitution wie Dichlorphenamid (DCP) und Hydrochlorothiazid (Esidrix), sowie CL 8490, ein Carboanhydratase-unwirksames N-Methylderivat des Acetazolamid, also eine diesem ähnliche Substanz, herangezogen. (Konstitution siehe Abb. 11)

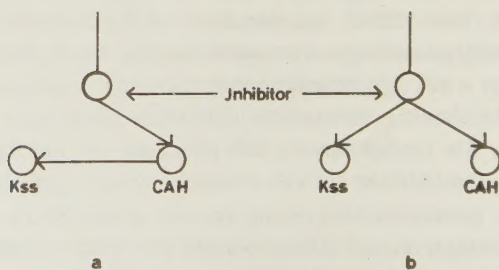


Abb. 2

M E T H O D E .

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen in vitro-Versuche wurden an Magenschleimhäuten von *Rana temporaria* und *Rana esculenta* durchgeführt.

Präparation. Der Magen des getöteten Frosches wurde mit einem Zwirnsfaden am Pylorus und am Oesophagus abgebunden, distal von der Ligatur herauspräpariert und unter ständigem Bespülen mit der bei den Experimenten angewendeten gepufferten Ringerlösung präpariert. Dabei wurde der Magen zuerst an der kleinen Kurvatur aufgeschnitten und mit Zwirnsfäden in einen Korkring gespannt. Nach der Entfernung der Muskelschicht wurde die Magenschleimhaut zwischen zwei Plexiglaskammern gespannt, die Fläche betrug $0,78 \text{ cm}^2$.

Versuchsanordnung. Die äußeren Enden der Kammern enthielten je eine unpolarisierbare Zinkelektrode, die durch Einbettung eines mit einem Draht verbundenen Zinknagels in $3/4$ gesättigten Zinkacetatagar hergestellt wurde. Auf den Zinkacetatagar wurde 2%iger gepuffert bzw. ungepuffert Ringeragar geschichtet, der mit den entsprechenden Lösungen in Berührung stand. Die Zinkelektrode diente zur Einleitung des zum Ausgleich der natürlichen Potentialdifferenz notwendigen Kurzschlußstromes. Die Kammern waren mit einem Vorratsgefäß so verbunden, daß die Begasung mit 5% CO_2 und 95% O_2 gleichzeitig die Flüssigkeit zirkulieren ließ. Die Flüssigkeit des Vorratsgefäßes wurde durch einen Thermostaten auf 25°C gehalten.

Die transmucosale Potentialdifferenz wurde mittels zweier Ingold Kalomel-Bezugselektroden gemessen. Die Kalomelelektroden waren mit einem Potentiostaten verbunden, durch den automatisch der zum Kurzschluß erforderliche Kompensationsstrom geliefert wurde. Der Kurzschlußstrom wurde durch einen Schreiber registriert. Die Säuresekretion wurde durch automatische Titration mit NaOH bei konstantem pH mit Hilfe eines Radiometer Titrator und eines Radiometer Titrigraphen gemessen. Der Titrigraph registrierte die Menge der zugegebenen NaOH, die der vom Magen sezernierten Säuremenge äquivalent war.

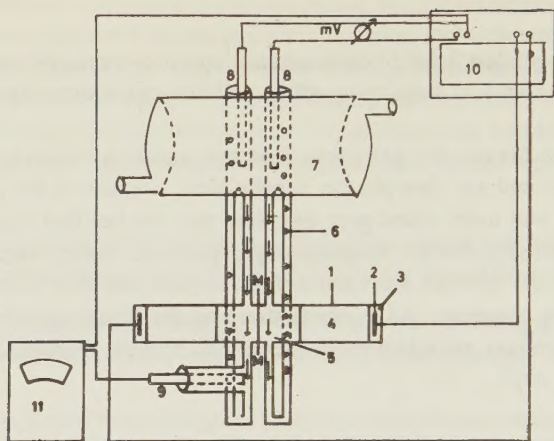


Abb. 3 : Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. M = Magenschleimhat; 1 = Plexiglaskammer; 2 = Zinknagel; 3 = Zinkacetatar; 4 = Ringeragar; 5 = Ringerlösung; 6 = Gasblase (5 % CO_2 , 95% O_2); 7 = Vorratsgefäß; 9 = Glaselektrode; 10 = Potentiostat; 11 = Radiometer Titrator.

Lösungen : 1.) Auf der Sekretionsseite wurde eine Ringerlösung verwendet, die Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- und SO_4^{--} enthielt. Sie war ungepuffert, damit die Säuresekretion gemessen werden konnte.

2.) Auf der Blutseite wurde eine mit Bikarbonat und Phosphat gepufferte Ringerlösung (pH 7,4) verwendet. Wie die Sekretionsseite enthielt sie außerdem Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- und SO_4^{--} .

3.) Die verwendeten Carboanhydrataseinhibitoren wurden vor der Zugabe in der gepufferten Ringerlösung gelöst.

4.) Bei allen Experimenten, in denen die Wirkung des CL 8490 mit der des Acetazolamid verglichen werden sollte, wurde eine gepufferte Ringerlösung mit einem pH von 7,7 angewendet (für Test- und Kontrollphase), da das schwerlösliche CL 8490 im alkalischen Bereich besser löslich ist. Das pH von 7,7 wurde durch Verdoppelung der Bikarbonatkonzentration auf Kosten der Cl^- Konzentration erreicht.

- 5.) Bei sämtlichen Experimenten wurde der Blutseite Glukose zugegeben. Die Endkonzentration betrug 5,5 mM/Liter.
- 6.) Zur Stimulierung der Säuresekretion wurde der Blutseite Histaminchlorid zugegeben. Endkonzentration 0,1 mM.
- 7.) Zur Messung der Sekretionsrate mittels Titration wurde eine 0,005 n NaOH verwendet. Diese wurde nach jedem Experiment mit einer 0,005 n K-Biphtalatlösung eingestellt.

In der ersten Serie von Experimenten wurde die Wirkung des Carboanhydratase-unwirksamen CL 8490 mit der des Carboanhydratase-wirksamen Acetazolamid auf den Kurzschlußstrom verglichen. Dabei wurde nach Einstellung eines konstanten Kurzschlußstromwertes, die Ringelösung auf der Blutseite durch eine solche mit 2,4 mM CL 8490 ersetzt. Nach etwa 45 Minuten folgte eine Periode mit normalem Ringer, ungefähr der gleichen Dauer. Der gleiche Zyklus wurde mit einer 2,4 mM Acetazolamid enthaltenden Ringerlösung wiederholt (Abb. 4).



Abb. 4 : Vergleich der Wirkung von CL 8490 und Acetazolamid (Diamox) auf den Kurzschlußstrom.

Es ergab sich eine statistisch signifikante Senkung des Kurzschlußstromes durch Acetazolamid ($p < 0,01$), dagegen keine nennenswerte Senkung mit CL 8490 in gleicher Konzentration und bei gleichem pH. Auch der Unterschied zwischen den Wirkungen von Acetazolamid und CL 8490 ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Danach beeinflußt das Carboanhydratase-unwirksame CL 8490 im Gegensatz zu Acetazolamid den Kurzschlußstrom nicht nennenswert.

In der zweiten Serie von Experimenten wurde die Abhängigkeit des Kurzschlußstromes von der Acetazolamidkonzentration untersucht und die zur 50%igen Hemmung erforderliche Konzentration bestimmt. Die Experimen-

te wurden auf folgendem Wege durchgeführt : Nach Einstellung eines konstanten PD-Wertes zwischen 25 und 45 mV wurde die Blutseite mit 16 ml einer 2,0 mM Acetazolamid-Ringerlösung beschickt, wobei, wie bei allen anderen Experimenten, Glukose und Histamin zugegeben wurde. Die Acetazolamidkonzentration wurde dadurch verändert, daß jeweils nach 30-40 Minuten 8 ml der Acetazolamidringerlösung durch 8 ml Ringerlösung ersetzt wurde. Wie bei den ersten Versuchen wurden auch hier die Experimente durch eine Ringerphase abgeschlossen.

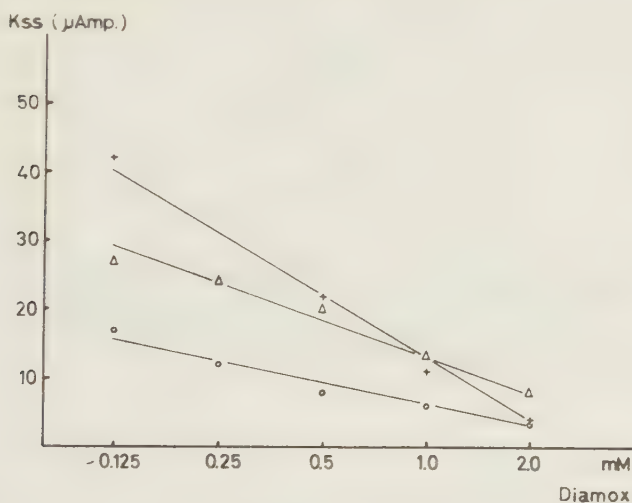


Abb. 5 Logarithmische Abhängigkeit des Kurzschlußstromes von der Acetazolamidkonzentration (Diamox).

Dementsprechend wurden auch die Experimente in der dritten und vierten Serie mit Dichlorphenamid und Hydrochlorothiazid durchgeführt. Alle drei Carboanhydratasehemmstoffe wirkten grundsätzlich ähnlich :

- 1.) Wie die Abbildungen 5, 6 und 7 zeigen, besteht eine logarithmische Abhängigkeit des Kurzschlußstromes von der Hemmstoffkonzentration

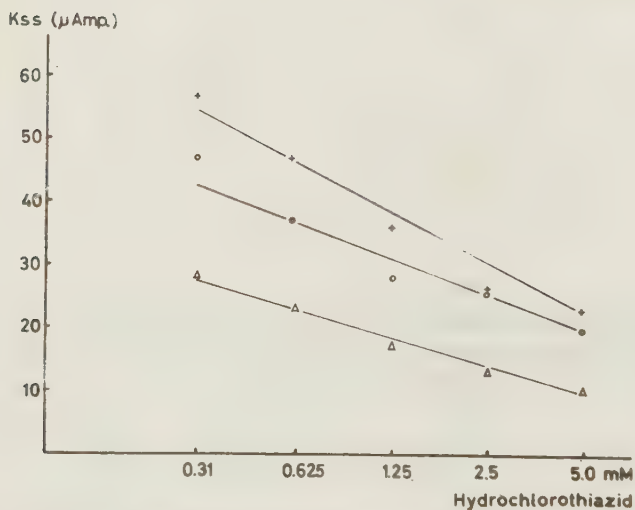
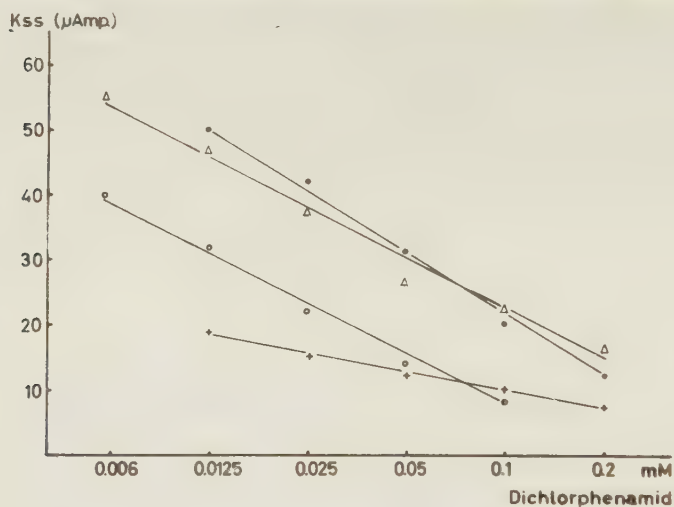


Abb. 6 und 7 : Logarithmische Abhängigkeit des Kurzschlußstromes von der Dichlorphenamid- bzw. Hydrochlorothiazidkonzentration.

- 2.) diese logarithmische Abhängigkeit gilt sowohl für den nach Gleichung (1) errechneten Cl-Nettoflux, als auch für die H-Sekretion. Dabei wird der Cl-Nettoflux prozentual stärker erniedrigt als die H-Sekretion, wie Abb. 8, 9 und 10 zeigen.

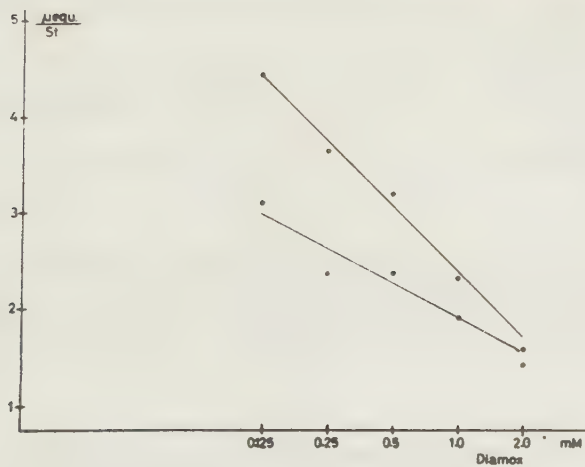
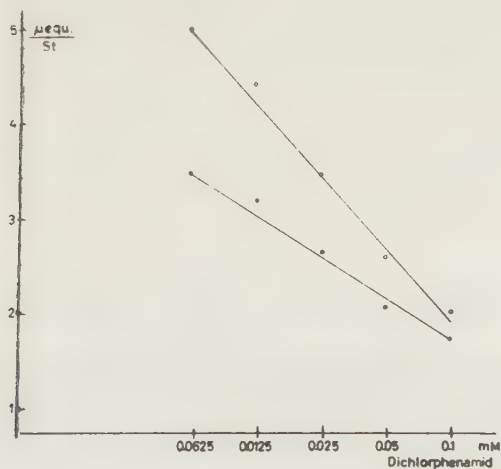


Abb. 8 und 9 : Logarithmische Abhängigkeit von Cl-Nettoflux und H-Sekretion von der Dichlorphenamid- bzw. Acetazolamidkonzentration (Diamox). o = Cl-Nettoflux und • = H-Sekretion werden in Milliäquivalent pro Stunde pro cm^2 angegeben.

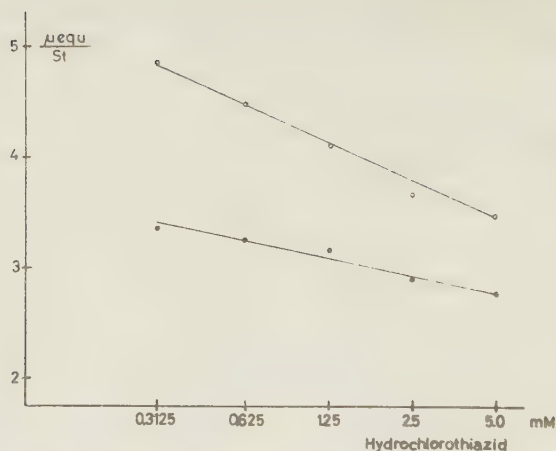


Abb. 10 · Logarithmische Abhängigkeit von Cl-Nettoflux und H-Sekretion von der Hydrochlorothiazidkonzentration. O = Cl-Nettoflux und ● = H-Sekretion werden in Milliäquivalent pro Stunde pro cm² angegeben.

3.) die zur 50%igen Kurzschlußstromhemmung erforderliche Hemmstoffkonzentration betrug bei

Hydrochlorothiazid	1,29 mM SE $\pm$ 0,18
Acetazolamid	0,42 mM SE $\pm$ 0,08
Dichlorphenamid	0,049 mM SE $\pm$ 0,012

Nachdem gezeigt wurde, daß alle drei Carboanhydratasehemmstoffe auf Cl-Ionentransport und H-Ionentransport ähnlich wirken, sollten weitere Experimente zeigen, ob die Hemmwirkung des Hydrochlorothiazid und des Dichlorphenamid, ähnlich der des Acetazolamid, von der Säuresekretion abhängt.

Bei diesen Experimenten wurde nach der anfänglichen Ringerphase, bei der dem Magen kein Histamin zur Anregung der Säuresekretion gegeben worden war, die Hemmstoffphase angeschlossen. Nachdem sich ein konstanter Wert eingestellt hatte wurde die Säuresekretion durch Histamin angeregt.

In den Experimenten, bei denen Dichlophenamid zugegeben worden war, sank nach der Stimulierung der H-Sekretion durch Histamin der Kurzschlußstrom weiter ab. Wenn die Säuresekretion durch Rhodanid unterbrochen wurde, verschwand - wie bei DURBIN und HEINZ - der Hemmstoffeffekt nahezu vollständig. Dagegen wurde die durch Hydrochlorothiazid erzeugte Depression des Kurzschlußstromes durch Histamin nicht vergrößert, obwohl die Säuresekretion erheblich anstieg, noch hob Rhodanid den Hydrochlorothiazideffekt auf, obwohl die Säuresekretion beseitigt wurde.

DISKUSSION

Im Gegensatz zu Acetazolamid beeinflusst das Carboanhydratase-unwirksame CL 8490 unter gleichen Bedingungen den Kurzschlußstrom nicht. Danach scheint die für die Hemmung der Carboanhydratase notwendige freie Sulfonamidgruppe ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) des Acetazolamid auch für die Hemmung des Kurzschlußstromes notwendig zu sein.

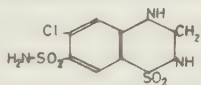
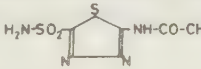
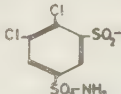
		1	2	3
Hydrochlorothiazid			$64 \cdot 10^{-7}$	$129 \cdot 10^{-3}$ SE ± 0.18
Acetazolamid		$72 \cdot 10^{-8}$		$42 \cdot 10^{-4}$ SE ± 0.08
Dichlorphenamid		$75 \cdot 10^{-8}$		$48 \cdot 10^{-5}$ SE ± 0.072

Abb. 11 : Gegenüberstellung der drei angewendeten Carboanhydratase-hemmstoffe. Spalte 1 und 2 (12, 13) enthalten die zur 50%igen Hemmung der Carboanhydratase, Spalte 3 des Kurzschlußstrom notwendige Konzentration. SE = standard error.

Die beiden anderen Carboanhydratasehemmstoffe, Dichlorphenamid und Hydrochlorothiazid, unterscheiden sich vom Acetazolamid in der chemischen Konstitution, haben aber die freie Sulfonamidgruppe mit ihm gemeinsam.

Wie die Tabelle (Abb. 11) zeigt, wirkt Dichlorphenamid stärker auf die Carboanhydratase als Acetazolamid und dieses wiederum stärker als Hydrochlorothiazid.

Alle untersuchten Hemmstoffe, die sowohl den Kurzschlußstrom als auch die Carboanhydratase hemmen, haben die $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ -Gruppe gemeinsam. Da außerdem Veränderungen dieser Gruppe (CL 8490) die Hemmung sowohl der Carboanhydratase als auch des Kurzschlußstromes aufhebt, darf angenommen werden, daß diese Gruppe für beide Wirkungen essentiell ist. Die graduellen Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen untersuchten Stoffe zeigen, daß auch andere Molekülbestandteile die Hemmwirkung beeinflussen. Dabei werden aber beide Hemmwirkungen immer im gleichen Sinne beeinflusst d.h. die Reihenfolge, in die sich die untersuchten Stoffe nach ihrer Hemmkraft einordnen lassen, ist die gleiche für die Hemmung der Carboanhydratase wie für die des Kurzschlußstromes. Diese Befunde sprechen dafür, daß die Hemmung des Kurzschlußstromes durch die genannten Stoffe primär auf einer Hemmung der Carboanhydratase der Magenschleimhaut beruht, daß also von den auf Abb. 2 dargestellten Alternativen die erste zutrifft.

Damit stimmt überein, daß sich die Beziehung zwischen Kurzschlußstrom bzw. H-Sekretion und Inhibitorkonzentration auch im Sinne einer Enzymkinetik interpretieren läßt. Trägt man nach DIXON (14) Kurzschlußstrom oder H-Sekretion reziprok gegen die Hemmstoffkonzentration auf, so ergibt sich in beiden Fällen eine Gerade (Abb. 12 und 13).

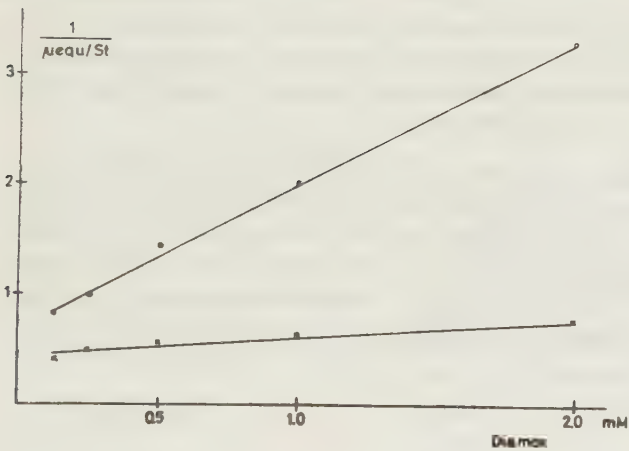
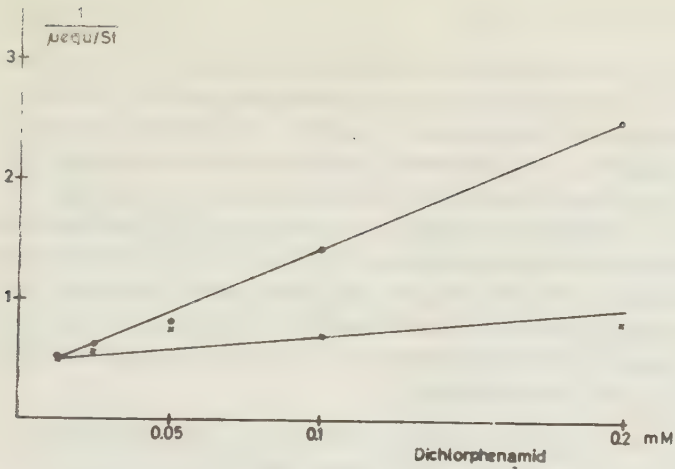


Abb. 12 und 13 : Beziehung zwischen Kurzschlußstrom bzw. H-Sekretion und Hemmstoffkonzentration (Abb. 12 Dichlorphenamid, Abb. 13 Acetazolamid = Diamox) in der Darstellung nach DIXON. o = H-Sekretion und x = Kurzschlußstrom werden in Milliäquivalent pro Stunde pro cm^2 angegeben.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei den vorliegenden Experimenten wurde die Wirkung von Dichlorphenamid und Hydrochlorophiazid und eines Carboanhydratase-unwirksamen N-Methylderivates des Acetazolamid, CL 8490, mit der Wirkung des Acetazolamid, CL 8490, mit der Wirkung des Acetazolamid auf die isolierte Magenschleimhaut verglichen. Es konnte dabei gezeigt werden, daß alle Carboanhydratasehemmstoffe in ähnlicher Weise sowohl Säuresekretion als auch Cl-Nettoflux und Kurzschlußstrom beeinflussen, und daß der inhibitorische Effekt um so größer ist, je größer die Carboanhydratasewirkung ist. An der zur 50%igen Kurzschlußstromhemmung notwendigen Hemmstoffkonzentration gemessen, wirkt Dichlorphenamid stärker als Acetazolamid und dieses stärker als Hydrochlorothiazid.

Die Versuche mit dem Carboanhydratase-unwirksam N-Methylderivat des Acetazolamid zeigten, daß es, obwohl seine Konstitution der des Acetazolamid fast gleich ist, keine diesem vergleichbare Wirkung hat.

Diese Ergebnisse stützen die Annahme, daß es sich bei den beschriebenen Effekten auf den Kurzschlußstrom um spezifische Carboanhydratase-Effekte handelt, da die untersuchten Stoffe als einzige gemeinsame Eigenschaft die Carboanhydratasewirksamkeit haben und das dem Acetazolamid ähnlich gebaute CL 8490 keine Wirkung hat.

Auch die Abhängigkeit des inhibitorischen Effektes des Dichlorphenamids von der H-Sekretion - gemessen an der verstärkten Depression des Kurzschlußstromes nach Histamingabe und der Aufhebung desselben Effektes durch Rhodanid - spricht dafür, daß die Wirkungsweise des Dichlorphenamid gleich der des Acetazolamid ist. Nicht aber zu erklären ist, warum Histamin und Rhodanid beim Hydrochlorothiazid keinen Einfluß haben.

L I T E R A T U R

1. Ussing, H.H. und Zerahn, K. Act. Physiol. Scand.
23, 110, 1951.
2. Rehm, W.S. Gastroenterology, Baltimore.
14, 401, 1950.
3. Hogben, C.A.M. Amer. J. Physiol.
180, 641, 1955.
4. Durbin, R.P. und Heinz, E. J. Gen. Physiol.
41, 1035, 1958.
5. Davenport, H. W. J. Physiol.
97, 32, 1939.
6. Davenport, H. W. Amer. J. Physiol.
129, 505, 1940.
7. Davenport, H. W. Amer. J. Physiol. Proc.
133, 257, 1941.
8. Davenport, H. W. Physiol. Rev.
26, 560, 1946.
9. Feldberg, W., D. Keilin
und T. Mann Nature, London.
146, 651, 1940.
10. Janowitz, H.D., Colcher, H.
und Hollander, F. Amer. J. Physiol.
171, 325, 1952.
11. Hogben, C.A.M. Electrolytes in Biological Systems,
Washington, American Physiological
Society, 1955.
12. Dichlorphenamide, Preclinical Evaluation, Merck Institute for
Therapeutic Research, West Point.
13. Richterich, R. Klinische Wochenschrift
7, 1959.
Zitat 21 : Chart, J.J., A. A. Renzi,
W. Barrett und H. Sheppart.
Schweiz. Med. Wschr.
14. Dixon, M. Biochem. J.
55, 170, 1953.

LEBENS LAUF

Am 6. Juli 1937 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Wilhelm Lindenstruth und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Degen in Groß-Gerau geboren. Von 1943 bis 1947 besuchte ich die Volksschule, von 1947 bis 1954 das Prälat Diehl-Realgymnasium in Groß-Gerau. 1954 wurde ich Schüler an der Lichtenbergschule in Darmstadt, hier legte ich 1957 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1957/58 bis Wintersemester 1962/63 studierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main Medizin. Während meiner Studienzeit bestand ich folgende Prüfungen : 1958 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1960 die ärztliche Vorprüfung und 1963 die ärztliche Prüfung.

Im Anschluß an mein Studium arbeitete ich als Medizinalassistent 12 Monate am Institut für vegetative Physiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, 5 Monate in der Chirurgischen Abteilung des St. Elisabeth Stiftes in Damme (Oldbg), 4 Monate in der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Ev. Johanneskrankenhauses in Bielefeld und 6 Monate in der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim.

Groß-Gerau den 4. 11. 65

Peter Lindenstruth

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer :

Prof. Dr. Royen	Chemie
Prof. Dr. Wieland	Chemie
Prof. Dr. Ried	Chemie
Prof. Dr. Czerny	Physik
Prof. Dr. Müser	Physik
Prof. Dr. Dänzer	Physik
Prof. Dr. Halbsguth	Botanik
Prof. Dr. Giersberg	Zoologie
Prof. Dr. Starck	Anatomie
Prof. Dr. Ortmann	Anatomie
Prof. Dr. Frick	Anatomie
Prof. Dr. Schneider	Anatomie
Prof. Dr. Wezler	Physiologie
Prof. Dr. Greven	Physiologie
Prof. Dr. Felix	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Heinz	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Zahn	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Röka	Physiologisches Chemie
Priv.-Doz. Dr. Hübener	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. Sandritter	Pathologie
Prof. Dr. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. Krücke	Pathologie
Prof. Dr. Zimmermann	Pathologie
Prof. Dr. Holtz	Pharmakologie
Prof. Dr. Westermann	Pharmakologie
Prof. Dr. Kroneberg	Pharmakologie
Prof. Dr. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. Martin	Innere Medizin
Prof. Dr. Radenbach	Innere Medizin
Prof. Dr. Fischer	Innere Medizin
Prof. Dr. Heintz	Innere Medizin
Prof. Dr. Pfeiffer	Innere Medizin
Prof. Dr. Schöffling	Innere Medizin
Prof. Dr. Hildebrand	Innere Medizin
Prof. Dr. Geißendörfer	Chirurgie

Prof. Dr. Weber
 Prof. Dr. Ungeneuer
 Prof. Dr. Käser
 Prof. Dr. Schwenzer
 Prof. Dr. Heller
 Priv. -Doz. Dr. Brehm
 Prof. Dr. de Rudder
 Prof. Dr. Herrmann
 Prof. Dr. Landes
 Prof. Dr. Mittermaier
 Prof. Dr. Boenninghaus
 Prof. Dr. Herzberg
 Prof. Dr. Bethke
 Priv. -Doz. Dr. Schmith
 Prof. Dr. Otto
 Prof. Dr. Lieb
 Prof. Dr. Thiel
 Prof. Dr. Zutt
 Prof. Dr. Frowein
 Prof. Dr. Güntz
 Prof. Dr. Gerchow
 Prof. Dr. Luff
 Prof. Dr. Grüner
 Prof. Dr. v. Reckow
 Prof. Dr. Amelung
 Prof. Dr. Wiedemann
 Prof. Dr. Artelt
 Prof. Dr. Rajewsky
 Prof. Dr. Strnad

Chirurgie
 Chirurgie
 Frauenheilkunde
 Frauenheilkunde
 Frauenheilkunde
 Frauenheilkunde
 Kinderheilkunde
 Haut
 Haut
 HNO
 HNO
 Hygiene
 Hygiene
 Hygiene
 Augenheilkunde
 Augenheilkunde
 Augenheilkunde
 Neurologie - Psychiatrie
 Neurologie - Psychiatrie
 Orthopädie
 Gerichtsmedizin
 Gerichtsmedizin
 Gerichtsmedizin
 Zahnheilkunde
 Naturheilkunde
 Naturheilkunde
 Geschichte der Medizin
 Medizinische Strahlenkunde
 Medizinische Strahlenkunde

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel : "Über die Wirkung von Hemmstoffen der Carboanhydratase auf Kurzschlußstrom und Säurebildung der in vitro-Magenschleimhaut" im Institut für vegetative Physiologie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. E. Heinz mit Unterstützung des US Grant NSF-G-22107 der National Science Foundation und AM 06276-01 des US Public Health Service ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Groß-Gerau den 4. 11. 65

Peter Lindenstruth

